

ce, avec un faible risque d'effets indésirables (surtout de la fatigue, de l'insomnie, des céphalées et des troubles digestifs) et d'interactions médicamenteuses. Les études parues récemment ont cependant des durées de suivi trop courtes pour permettre l'évaluation du risque de rechute et de l'innocuité à long terme. Leur efficacité, la courte durée de traitement de 3 à 6 mois, la facilité d'administration par voie orale, et le fait dans certains cas de ne pas devoir associer d'interféron à ces médicaments sont des avantages réels. Toutefois, leur coût très élevé (environ 30.000 à 50.000 euros par traitement) reste un obstacle important. La plupart de ces médicaments sont encore en cours de développement. En Belgique, le sofosbuvir (Sovaldi®) et le siméprévir (Olysio®) sont commercialisés depuis peu. Selon les Résumés des Caractéristiques du produit (RCP), ces médicaments sont « ... indiqués, en association à d'autres médicaments, pour le traitement de l'hépatite C chronique chez l'adulte »; ils ne sont pas encore remboursés par l'INAMI (situation au 01/09/14). Vu la prévalence de l'hépatite C et le coût de ces traitements, il faudra déterminer en premier

lieu quels sont les patients qui devraient pouvoir bénéficier prioritairement d'un tel traitement. Selon l'OMS, les patients les plus à risque de complications fatales du VHC sont ceux qui présentent une fibrose avancée ou une cirrhose: à titre indicatif, certains experts estiment qu'en Belgique, environ 9.000 patients seraient concernés.

Conclusion

Bien que ces nouveaux antiviraux représentent une avancée majeure dans la prise en charge de l'hépatite C et apportent l'espoir d'une guérison de celle-ci dans beaucoup de cas, leur coût très élevé pose un problème et impose des décisions difficiles concernant la définition des catégories de patients qui devraient être traités en priorité.

Principales références

- BMJ* 2014;349:g3308 (doi:10.1136/bmj.g3308)
New Engl J Med 2014; 370:1552-3 (doi:10.1056/NEJMe1401508)
New Engl J Med 2014; 370:1869-71 (doi:10.1056/NEJMp1400160)

Informations récentes juillet – août 2014

▼: médicament soumis à une surveillance particulière et pour lequel la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée.

- L'**afatinib** (**Giotrif**▼; chapitre 13.7.), tout comme l'erlotinib et le géfitinib, est un inhibiteur de protéines kinases au niveau des récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR) qui est proposé

dans le traitement de certains cas de carcinome pulmonaire non à petites cellules. Les principaux effets indésirables de l'afatinib consistent en diarrhée, éruptions cutanées, paronychie, stomatite, troubles oculaires,

troubles hépatiques, insuffisance rénale et pneumonie interstitielle.¹

- La **fidaxomicine (Difclir®▼**; chapitre 11.1.11.5.) est un antibiotique structuellement apparenté aux macrolides qui appartient à la classe des antibactériens macrocycliques. Il présente un spectre d'activité étroit et une faible absorption digestive. La fidaxomicine est proposée par voie orale dans le traitement de la diarrhée à *Clostridium difficile*. La posologie recommandée est de 400 mg par jour en 2 prises. Les principaux effets indésirables de la fidaxomicine consistent en des troubles digestifs, céphalées, vertiges et leucopénie. La fidaxomicine est un substrat de la P-gp (voir tableau Id dans l'Introduction du Répertoire). Lorsqu'un traitement antibactérien s'avère nécessaire en cas de diarrhée peu à modérément sévère à *Clostridium difficile*, le métronidazole reste en principe le premier choix [voir Folia de novembre 2006]. Dans les formes sévères de diarrhée à *Clostridium difficile* ou en présence de signes de colite pseudo-membraneuse (fièvre, leucocytose, signes de colite au scanner ou à l'endoscopie), la fidaxomicine peut être une alternative à la vancomycine par voie orale (non disponible en spécialité en Belgique). Dans les études cliniques, la fidaxomicine est apparue au moins aussi efficace que la vancomycine avec moins de récurrences à l'arrêt du traitement. On ne dispose toutefois pas de données sur l'efficacité de la fidaxomicine dans les formes très sévères de colite pseudo-membraneuse par la souche hypervirulente de *Clostridium difficile* [voir Folia

de septembre 2008] ni en situation d'échecs thérapeutiques ou de récurrences multiples.²

- Une **association à inhaler de fluticasone** (un corticostéroïde) **et de vilantérol** (un β_2 -mimétique à longue durée d'action) (**Relvar®▼**; chapitre 4.1.5.) est proposée pour le traitement d'entretien de l'asthme et pour le traitement d'entretien des formes modérées à très sévères de BPCO avec des exacerbations fréquentes. Il n'est pas prouvé que l'association de fluticasone et de vilantérol soit plus efficace ou mieux tolérée que les autres associations à inhaler d'un corticostéroïde et d'un β_2 -mimétique à longue durée d'action; son administration en une seule inhalation par jour peut être un avantage. La plus-value des associations à inhaler d'un corticostéroïde et d'un β_2 -mimétique à longue durée d'action n'a été prouvée que dans les formes sévères à très sévères de BPCO (VEMS < 50%).³

- Le **macitentan (Opsumit®▼**; chapitre 1.13.1.), tout comme l'ambrisentan et le bosentan, est un antagoniste des récepteurs de l'endothéline qui est proposé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire. Il n'est pas prouvé que le macitentan apporte une plus-value par rapport aux autres antagonistes des récepteurs de l'endothéline, et leurs effets indésirables sont comparables.⁴

- Le **pérampanel (Fycompa®▼**; chapitre 10.7.2.10) est un nouvel antiépileptique proposé, en association à d'autres antiépileptiques, dans le traitement complémentaire (*add-on*) des crises focales avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes et

1 Australian Prescriber 2014 ;37 :139-43

2 La Revue Prescrire 2012 ;32 :894-7 ;Australian Prescriber 2013 ;36(4)

3 Journal of Asthma and Allergy 2014 ; 7 :77-83

4 Australian Prescriber 2014 ;37 :1-2

les enfants à partir de l'âge de 12 ans. Son efficacité semble modeste et on ne dispose pas d'études comparatives avec d'autres antiépileptiques. Les principaux effets indésirables du pérampanel consistent en des vertiges, de la somnolence, des troubles de la coordination avec risque de chute surtout chez les personnes âgées, des troubles neurologiques et des troubles psychotiques, surtout lors de l'induction du traitement. Le pérampanel est un substrat des CYP3A4 avec possibilité d'interactions, notamment avec d'autres antiépileptiques. Le pérampanel n'est pas un antiépileptique de premier choix, et un remboursement n'est prévu par l'INAMI qu'après échec d'au moins trois autres antiépileptiques.⁵

- **Selenium Agettant®** (chapitre 14.1.5.) est une solution injectable à base de sélénium proposée en prévention des carences en sélénium en cas d'alimentation parentérale ou en cas de carence sévère avérée. Les taux sériques de sélénium doivent être régulièrement contrôlés afin d'éviter un surdosage.

- Le **siméprévir (Olysio®▼)**; chapitre 11.4.4.) et le **sofosbuvir (Sovaldi®▼)**; chapitre 11.4.4.), des inhibiteurs spécifiques de protéines du virus de l'hépatite C, sont proposés en association à d'autres

médicaments (p.ex. peginterféron α et ribavirine) dans le traitement de l'hépatite C chronique. Le siméprévir et le sofosbuvir font partie de toute une série de nouveaux antiviraux spécifiques contre le VHC – la plupart encore en cours de développement– avec lesquels des résultats prometteurs en termes d'efficacité et d'innocuité ont été rapportés dans le cadre d'études cliniques. Leur coût est toutefois tellement élevé qu'on peut se demander quelle sera leur place en pratique (voir « Traitement de l'hépatite C » dans ce même numéro des Folia).

- Suite à une décision de l'INAMI, les **modalités de remboursement des mucolytiques oraux en pratique ambulatoire** ont été modifiées comme suit: suppression du remboursement en catégorie C; remboursement en catégorie A pour les patients atteints de mucoviscidose (à partir du 01/08/14 pour Acetylcysteine Mylan gran. sachets 600mg et Acetylcystéine Sandoz compr. efferv. 600 mg; pour les autres spécialités, les modifications se feront dans les prochains mois). Les conditions de remboursement des mucolytiques injectables et les conditions de remboursement des mucolytiques utilisés en milieu hospitalier ne sont pas modifiées.

⁵ La Revue Prescrire 2014 ; 34 :171-5

Communiqué par le Centre de Pharmacovigilance

VACCIN CONTRE LE ROTAVIRUS ET RISQUE D'INVAGINATION INTESTINALE

Deux vaccins contre le rotavirus sont disponibles en Belgique: Rotarix® (avec un seul sérotype) et Rotateq® (avec 5 sérotypes). La vaccination contre le rotavirus est reprise dans le calendrier vaccinal de base établi par

le Conseil Supérieur de la Santé, mais ces vaccins ne sont pas mis à disposition gratuitement par les Communautés (voir Répertoire). On estime que la vaccination contre le rotavirus est associée à une faible augmen-